

①9 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift

⑩ DE 196 00 721 A 1

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:

**A 61 K 45/00**

A 61 K 45/06

A 61 K 31/425

②1 Aktenzeichen: 196 00 721.6

②2 Anmeldetag: 12. 1. 96

④3 Offenlegungstag: 17. 7. 97

DE 196 00 721 A 1

⑦1 Anmelder:

Hoechst AG, 65929 Frankfurt, DE

⑦2 Erfinder:

Lang, Hans-Jochen, Dr., 65719 Hofheim, DE;  
Gericke, Dietmar, Prof. Dr., 80337 München, DE

⑤4 Verwendung von Inhibitoren des Carboanhydratase (CAH) zum Herstellen eines Medikaments zur Behandlung von Krebs

⑤7 Beschrieben wird die Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, auch in Kombinationen mit einem in der Krebsbehandlung verwendeten Chemotherapeutikum, oder in Kombination mit einer physikalischen tumortherapeutischen Maßnahme; oder in Kombination mit einem Immunmodulator.  
Hervorragend geeignet ist Acetazolamid als Inhibitorkomponente der Carboanhydratase.

DE 196 00 721 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung beschäftigt sich mit der Verwendung von Carboanhydratase-Hemmern (CAH) zum Herstellen eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebserkrankungen. Das Arzneimittel wird allein oder in Kombination mit anderen therapeutischen Maßnahmen angewendet.

Bei den Hemmstoffen der Carboanhydratase handelt es sich um Wirkstoffe, die seit vielen Jahren bekannt sind und auch therapeutisch in der Medizin seit langer Zeit eingesetzt werden. Ihre erste große Bedeutung bekamen die Inhibitoren des Enzyms Carboanhydratase (oft auch als Carboanhydrase oder carbonic anhydrase bezeichnet) zwischen 1950 und 1960 in ihrer Verwendung als Diuretika. Sie lösten erfolgreich die Quecksilberdiuretika insbesondere in der Behandlung der Herzinsuffizienz und der Ödeme ab. Ihre ursprünglich Bedeutung als Diuretika verloren sie aber weitgehend. Heute werden sie in der Anwendung als Diuretika wegen der Nebenwirkungen nur noch in geringer Weise verordnet, seit die nebenwirkungsarmen Diuretika vom Typ des Hydrochlorothiazids und des Furosemids in die Therapie eingeführt wurden (H.-J. Lang und M. Hropot, "Discovery and Development of Diuretic Agents" in R. F. Greger, H. Knauf und E. Mutschler, Handb. Exp. Pharm., Vol 117, 141—172; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1995).

Die durch Carboanhydratase-Hemmer induzierten Nebenwirkungen beruhen zum Teil auf dem Wirkmechanismus der Enzymhemmung selbst. So führt die Behandlung mit einem CAH-Hemmer beispielsweise infolge vermehrten Verlustes an basischem Bicarbonat über die Nieren zu einer metabolischen Azidose mit einer Absenkung des pH in Blut und Organismus.

Während Inhibitoren der Carboanhydratase als Diuretika nur noch eine untergeordnete Verwendung finden, hat dieses carboanhydratase-hemmende und protonen-akkumulierende Wirkprinzip in einigen anderen Indikationen eine signifikante therapeutische Bedeutung erlangt und behalten. So verwendet man solche Wirkstoffe als antikonvulsive Arzneimittel, als Antiepileptika und als Arzneimittel, die zu einer Vermehrung der Hirndurchblutung führen und bei Krankheiten eingesetzt werden, die auf Durchblutungsstörungen des Gehirns zurückzuführen sind (R. C. Allen, "Sulfonamide Diuretics" in E. J. Cragoe, Jr. "DIURETICS; Chemistry, Pharmacology, and Medicine", Seiten 53—64, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley and Sons, 1983).

Infolge ihrer seit längerer Zeit bekannten Wirkung, den intraokularen Druck zu senken, werden CAH-Hemmer, insbesondere Acetazolamid, als wirksame Mittel in der Glaukombehandlung verwendet. Um eine systemische Wirkung der CAH-Hemmer im Gesamtorganismus zu vermeiden, wie sie mit Acetazolamid auftreten kann, wurden für die Glaukombehandlung im Verlauf der letzten Dekade verstärkt neue Hemmstoffe der CAH bekannt gemacht, die eine topische, nur am Wirkort Auge stattfindende Inhibierung dieses Enzyms gewährleisten (z. B. T. H. Scholz, J. M. Sondey, W. C. Randall, H. Schwam, W. J. Thompson, P. J. Mallorga, M. F. Sugrue und S. L. Graham, J. Med. Chem. 1993, 36: 2134—2141 und die dort aufgeführte Sekundärliteratur).

Inhibitoren der CAH werden beispielsweise weiterhin beschrieben in:  
T. H. Maren in Handbook of Experimental Pharmacology, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York Vol. (1969) Vol. XXIV; R.C. Allen, "Sulfonamide Diuretics" in

E. J. Cragoe, Jr. "DIURETICS; Chemistry, Pharmacology, and Medicine", Seiten 53—64, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley and Sons, 1983, R. Muschawek und K. Sturm in G. Ehrhart und H. Ruschlig, "ARZNEIMITTEL, Entwicklung, Wirkung, Darstellung", Vol. 1(1968), Anal. Bochum. 57: 467 (1974), US 4751 231, EP 271.273-A, EP 182 691-A,

Außerdem ist bekannt, daß sich die CAH bedingten Wirkungen in der Kombination mit geeigneten andersartig wirkenden Substanzen (z. B. Amiloride, Theophylline etc.) verstärken lassen (z. B. T. H. Maren in Handbook of Experimental Pharmacology, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York Vol. (1969) Vol. XXIV).

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Carboanhydratase-Hemmer, insbesondere Acetazolamid, in der Lage sind, die Entwicklung und das Wachstum von Tumoren zu verringern, aufzuheben oder sogar zu einer Rückbildung von Tumoren zu führen.

Erfindungsgemäß ist deshalb die Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren.

Bevorzugt ist die Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen in Kombinationen mit einem in der Krebsbehandlung verwendeten Chemotherapeutikum.

Weiter bevorzugt ist die Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen in Kombinationen mit einer physikalischen tumortherapeutischen Maßnahme, insbesondere einer Strahlentherapie oder einer Hyperthermie-Therapie.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Tumorerkrankung in Kombination mit einem Immunmodulator.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Tumorerkrankung in Kombination mit einem Inhibitor des zellulären Natrium-Wasserstoff-Austauschers.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Tumorerkrankung in Kombination mit Stoffen, die — ohne selbst eine Carboanhydratase-Aktivität zu besitzen — dessen Wirkung verstärken.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Tumorerkrankung in Kombination mit pharmakologisch verträglichen Säuren oder säureerzeugenden nutritiven Maßnahmen.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Acetazolamid als Inhibitor-Komponente der Carboanhydratase.

Die CAH-Hemmer bewirken bereits allein ohne Zusatz anderer Stoffe eine günstige therapeutische Hemmung des Tumorwachstums.

Die relativ wenig toxische Carboanhydratase-Hemmung kann in vorteilhafter Weise mit anderen in der Krebsbehandlung möglichen, und in vielen Fällen toxischeren Behandlungsformen kombiniert werden, z. B.

- mit chemotherapeutischen Maßnahmen,
- mit Bestrahlungsmaßnahmen,
- mit Immunmodulatoren,
- mit einer Hyperthermiebehandlung,

- mit Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Austauschers, wie mit Amilorid oder Benzoylguanidinen (wie Hoe 642), mit Stoffen, die sich verstärkend auf die CAH inhibitorische Wirkung auswirken,
- mit paralleler Verabreichung therapeutisch un-  
toxischer und verträglicher Säuren oder saurer nutritiver Behandlung.

5

Der Vorteil einer solchen kombinierten Behandlung besteht darin, daß die derzeit üblichen toxischeren Behandlungsprinzipien (Bestrahlung, Chemotherapie, Hyperthermie) gemildert und vermindert werden können und/oder die tumorhemmende Wirkung des CAH-Hemmers verstärkt wird.

15

Beansprucht wird deshalb die Verwendung von Carboanhydratase-Hemmern als neuartige Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen, sowie Kombinationen mit geeigneten chemischen, physikalischen und nutritiven Behandlungsmaßnahmen.

20

#### Patentansprüche

1. Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren.
2. Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen in Kombinationen mit einem in der Krebsbehandlung verwendeten Chemotherapeutikum.
3. Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 1 zur Behandlung von Tumorerkrankungen in Kombinationen mit einer physikalischen tumortherapeutischen Maßnahme, insbesondere einer Strahlentherapie oder einer Hyperthermie-Therapie.
4. Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 1 zur Behandlung der Tumorerkrankung in Kombination mit einem Immunmodulator.
5. Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 1 zur Behandlung der Tumorerkrankung in Kombination mit einem Inhibitor des zellulären Natrium-Wasserstoff-Austauschers.
6. Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 1 zur Behandlung der Tumorerkrankung in Kombination mit Stoffen, die — ohne selbst eine Carboanhydrase-Aktivität zu besitzen — dessen Wirkung verstärken.
7. Verwendung eines Carboanhydratase-Hemmers zur Herstellung eines Arzneimittels nach Ansprüchen 1 bis 6 zur Behandlung der Tumorerkrankung in Kombination mit pharmakologisch verträglichen Säuren oder säureerzeugenden nutritiven Maßnahmen.
8. Verwendung nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Acetazolamid als Inhibitor-komponente der Carboanhydratase verwendet wird.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -